

〔研 究〕

急性前骨髄球性白血病の二例

秋田赤十字病院 検査科

根本 一蔵 男鹿 光子 吉田 久子
佐々木美和子 大井 悦子 竹本 吉夫 (内科)

はじめに

最近、血管内凝固症候群 (intra vascular-coagulation syndorome), ないし脱線維素症候群 (defibrination syndorome) として一群の疾患がとりあげられ、その発生機序、治療について検討されている¹⁾。

本症候群に属する疾患としては、急性前骨髄球性白血病、癌の全身性播種性転移、血栓性血小板減少性紫斑病、Waterhouse-Friderichsen 症候群、電撃性紫斑病、蛇咬傷、胎盤早期剥離などがあげられているが、われわれは最近前骨髄球性白血病の二例を経験した。我が国では未だその発表が比較的少いようなので、以下その検査成績、とくに出血性素因検査について報告し、会員の参考に供したいと思う。

検査成績

患者は31才、及び22才の主婦で、2例とも歯肉

第1表 入院時末梢血検査成績

	症例 1	症例 2
性 別, 年 令	♀ 31	♀ 22
赤 血 球 数 万	334	203
血 色 素 量 g/dl	11.8	5.4
Ht %	35	18
栓 球 数 万	6.3	1.8
白 血 球 数	1,900	58,700
好 中 球		
前骨髄球%	2	91
骨 髄 球 %		2
後骨髄球%		1
桿 核 球 %	11	2
分節核球%	31	1
淋 巴 球 %	51	2
異 型 淋 巴 球 %		1
単 球 %	5	

第2表 骨髓像検査成績

	症例 1	症例 2
有 核 細 胞 数	339,500	304,000
骨 髓 芽 球 %	0.2	0.2
好 中 球		
前骨髄球%	88.6	95.0
骨 髄 球 %	0.6	
後骨髄球%		0.2
桿 核 球 %	0.4	0.2
分節核球%	0.4	
好 酸 球 %		0.4
淋 巴 球 %	4.2	
単 球 %		0.2
形 質 細 胞 %	0.4	0.4
赤 芽 球 %	5.2	1.6
巨 核 球 %		2.0

出血、皮下出血に気付き受診しているが、当院受診後それぞれ20日、8日で急性の出血死をとげた。

末梢血及び骨髓像の検査成績は、第1表及び第2表に一括表示した。

第1例は、白血球数減少と中等度の貧血、第2例は、高度の貧血と白血球数増多をしめし、また

写真1 症例1 末梢血 1,000×

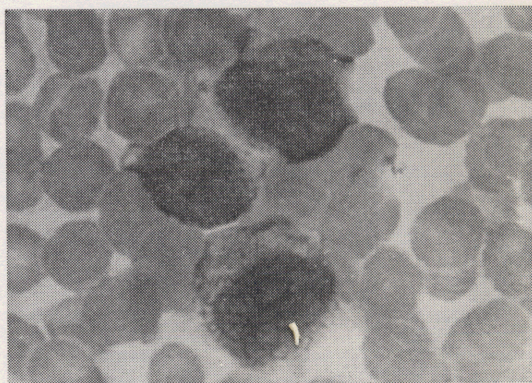


写真2 症例2 骨髓像 500×

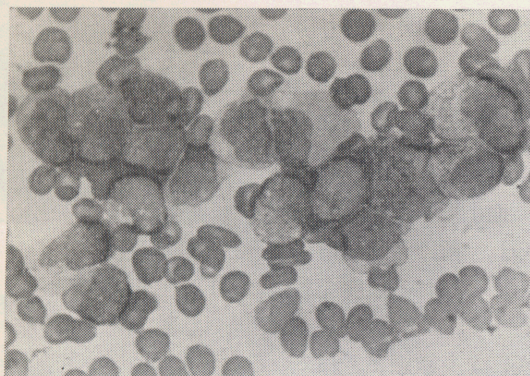
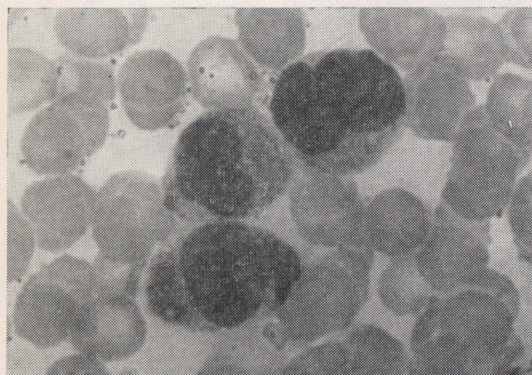
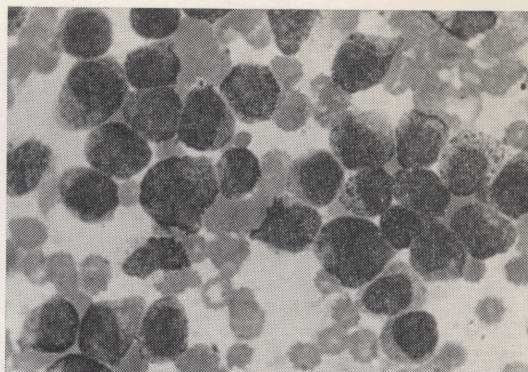


写真3 症例2 末梢血 1,000×



両例とも血小板の著しい減少が見られた。血液像所見では、第1例は、末梢血で前骨髄球様芽球が2%、骨髓像では88.6%と高率に出現しており、一方第2例では末梢血および骨髓共に90%以上の高率を占めた。この白血病細胞は、異型性の強い前骨髄球様の幼若細胞で、著明な azure 顆粒を有

写真4 症例2 骨髓像 500×



し、また核網せんさい核小体を有するもの、間接分裂像など種々の像が認められ、ペルオキシダーゼ反応は強陽性であつた。この白血病細胞と鑑別を要するものに単球（単芽球）があるが、これは墨汁喰食試験により区別出来た。両例の末梢血液像および骨髓像の顕微鏡写真（写真1～4）を掲げた。

病日を追って調べた末梢血の検査成績は、第

第3表 血液檢查成績（症例1）

病 日	赤血球数 万	血色素量 g/dl	Ht %	栓球数
初 診	334	11.8	35	63,000
入院 2 病日	276	9.9	29	30,000
6 病日	302	10.2	31	21,000
10病日	198	7.0	20	19,000
13病日	325	10.1	31	6,000
15病日	361	11.8	37	3,000
17病日	300	10.8	31	3,000
18病日	177	5.1	17	8,000
20病日	死 亡			

第4表 血液像分類(症例1)

病 日		分類		Mbl	Pro	M	Met	St	Seg	E	B	Lym	Mon	Pla
		白血球數												
初 診		1,900		2				11	31			51	5	
入院	2 病日	1,300	1	8				4	32			53	2	
	6 病日	600		28	1			1	31	4	1	34		
	10病日	2,400	5	53		2			16			23	1	
	13病日	4,600	5	64	3	1			4			22		1
	15病日	5,200	2	71	1	1		2	6			17		
	17病日	7,300	4	78				1	5			12		
	18病日	500	5	79	2	1		1	8			4		
	20病日	死 亡												

3～6の通りで、大量の輸血と副腎皮質ホルモン等の治療も奏効せず、症例1では赤血球数177万、血色素量5.1g/dl、Ht 17%、栓球数3000に低下し受診後20日で死亡した。症例2の経過は頗る急激で、受診後8日で死亡したが、白血球数は終始5万以上9万台を持続した。入院時、赤血球数203万、血色素5.4g/dl、Ht 18%と高度の貧血がみられたが、治療により見掛け上は検査成績

において赤血球数203万→425万、血色素量5.4g/dl→14.4g/dl、Ht18%→43%迄恢復をみたが、症状は軽快せず、急激な死の転機をたどった。

両例とも非常に強い出血傾向がみられたが、出血性素因の諸検査成績を第7表に一括して表示した。

血小板の著しい減少と出血時間の延長がみとめられ、凝固時間は正常か、あるいは軽度の遅延がみとめられる程度であつた。しかし全血を用いて行う凝固時間とまったく同じ意義をもっているが、より敏感とされている血漿カルシウム再加時間の測定では、両例とも明かに延長が認められた。

部分トロンボプラスチン時間(PTT)は、症例1で最初は正常域のものが後に延長し、一方シリコンPTT(SPTT)は短縮していた。症例2のPTTは1回の測定では正常域にあつた(症

第5表 血液検査成績(症例2)

病 日	赤血球数 万	血色素量 g/dl	Ht %	栓球数 万
1	203	5.4	18	1.8
2	234	7.0	24	2.1
3	285	9.7	27	1.7
5	308	10.1	32	1.5
6	349	11.8	36	3.1
7	425	14.4	43	3.8
8	死 亡			

第6表 血液像分類(症例2)

病 日	白血球数	Mbl	Pro	M	Met	St.	Seg	E	B	Lym	Mon	異淋	赤芽球	分裂像
1	58,700		91	2	1	2	1			2		1	1	200W
2	90,600		92	1	2	2	2			1				
3	90,600		92	0.5	2	2	1.5			2				
5	76,200		85.5		4	3.5	3			2.5	1.5			
6	51,800		88	1	3	1.5	3.5			1.5	1.5			
7	52,200		88.5	1	2.5	4	2				2			
8	死 亡													

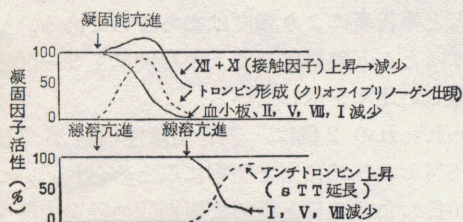
第7表 凝固、線溶系検査成績

検 査 種 目		病日	症 例 1			症例 2
			8 病日	10 病日	12 病日	入院時
血 小 板	万	正常値 直接 フオニオ 20万 20～30万	0.6 ↓	0.9 ↓	0.6 ↓	1.8 ↓
出 血 時 間	分	1～3分			30 < ↑	27.5 ↑
凝 固 時 間	分	5～15分	8.0	12.5	14.0	7.5
カルシウム再加時間	秒	90～110秒			188.9 ↑	183.5 ↑
PTT	秒	60.3 ± 6.9秒	52.3	88.5 ↑	99.9 ↑	*94.0
SPTT	秒	240～300秒	166.7	202.7	192.8	
プロトロンビン時間 (Quick—段法)	秒	14秒 ± 1	17.3 ↑	17.1 ↑	19.3 ↑	16.0 ↑
	%		25	37	29	
プロトロンビン消費量 残存率	%	90%	85 ↓	83 ↓		7 ↓
	%	10%	15	17		93
第 II 因 子			90	100	107	100

第 V 因子	73~145%	45 ↓	88 ↓	57 ↓	100
第 VII 因子	72~123%	76	145	155	6 ↓
第 VIII 因子	67~158%	100			
第 X 因子	72~102%	75	125	140	
接 触 因子	55~130%	19 ↓			
トロンボテスト %	75~100%	100			56
フィブリノーゲン mg/dl	♂ 259mg/dl ♀ 270mg/dl	22.2 ↓	32.3 ↓	31.6 ↓	
クリオフィブリノーゲン mg/dl	(一)	10.7 ↑	23.2 ↑	11.0 ↑	
トロンビン時間 秒	12秒±1	32.5 ↑	44.8 ↑	104.7 ↑	
STT (30分値)	40秒以下	30.2	300 < ↑	600 ↑	
赤沈 (1時間) mm				10	45

* 測定法が異なるため正常値に差がある。

第1図 血管内凝固亢進と線溶亢進 (松岡)



例1の測定時と方法に差があるため正常値が異つてゐる)。プロトロンビン時間は共に延長し、プロトロンビン消費量は低下、とくに症例2で著明であつた。凝固因子の変動をみると、測定した範囲内では症例1において、本症の特徴とされるフィブリノーゲンが22.2~32.3mg/dlと著しい低値を示し、また第V因子、接触因子の低下がみられ、一方、症例2では第VII因子の低下がみとめられた。

さらに症例1ではクリオフィブリノーゲンが証明された。クリオ“Cryo”とは、冷却によつて沈澱し、あたためると溶解する蛋白という意味もあるが、このものはフィブリーゲンがフィブリンに転化するさいの中間産物とされており、その出現は血管内にトロンビンが形成されたことを示し、血管内凝固の証拠とされている¹⁾²⁾。

線溶系では、ユーグロブリン溶解時間は未測定であるが、トロンビン時間(TT)とセリアルトロンビン時間(STT)は、症例1で最初は正常で後に著明に延長した。

赤沈値は症例1で1時間値10mm、症例2では45mmと白血病にもかかわらずあまり亢進していない。正常赤沈値も本疾患の特長の一つとされており、おそらく低フィブリノーゲン血漿に起因するものと考えられている³⁾。

病理学的所見

第2例は遺族の承認が得られず剖検出来なかつたが、第1例の剖検所見は下記の通りである。

1) 腹腔内に約730mlの出血があり、右卵巢に出血部位が確認され、直接の死因と考えられた。

2) 骨髓は淡黄緑色の膿様骨髓(胸骨、肋骨、腰椎、左大腿骨中部)で、白血病細胞により占められていた(写真5胸骨)。

3) 白血病細胞浸潤は全身の臓器にみられ、特に肝(写真6)、脾、肺、心、胃、リンパ節に強く、肝ではクツペルの細胞にとりこまれたペルオ

写真5 胸骨 200×

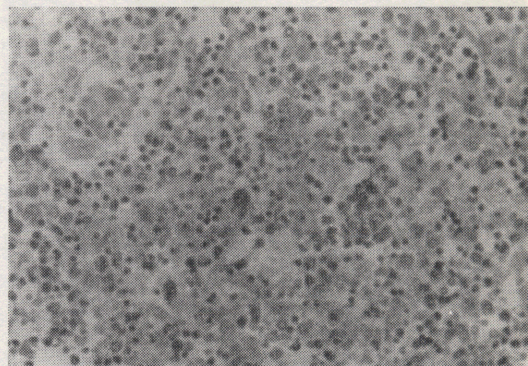


写真6 肝 200×

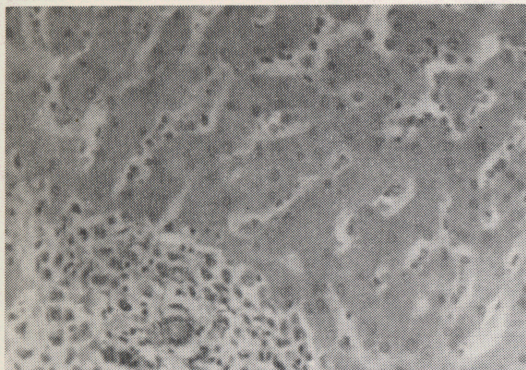


写真7 肝, ペルオキシターゼ反応

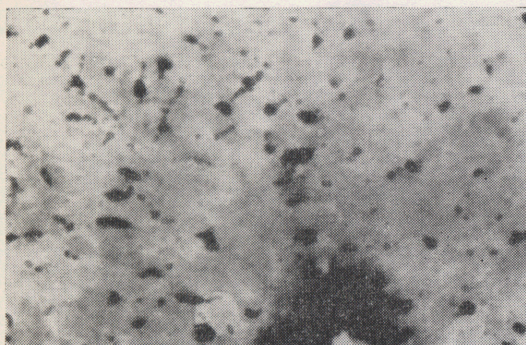
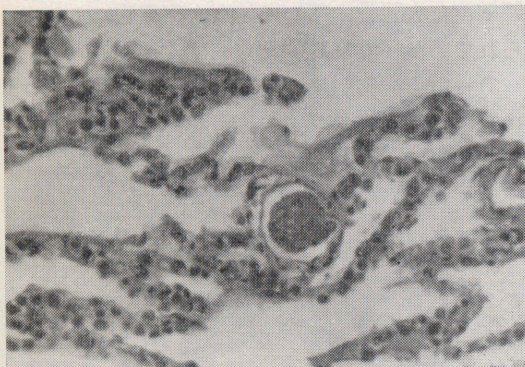


写真8 肺 (血栓)



キシダーゼ反応陽性物質が認められた (写真7)。

4) 肺 (写真8), 腎などの小血管に多数の小血栓形成が認められた。

考 按

急性前骨髄球性白血病は, 1957年 Hillestad⁴⁾が

特異な病像を呈する急性白血病として, 詳細な報告を行ってから注目されるようになった疾患である。第8表に長谷川ら³⁾の1964年迄の報告例の集計をあげたが, 最近は報告例が増加して来ている。

本症は, 1) 白血病細胞が異型性の強い前骨髄球様の細胞であること, 2) 出血傾向が著明で, 血管内凝固亢進と線溶亢進所見がみられること, 3) すべての治療に抵抗し, 急激な経過をとつて出血死 (脳出血が多い) をとげる, などの特長があげられている。

第8表にみられる如く, 本症の発生頻度は, 急性骨髄性白血病に対する比率からいって 6.2%~25%と報告者により頻度はまちまちである。男女比はほとんど差異はなく, 年齢別にも5—50才まで等しい比率を示している。

われわれの2例は, 前骨髄球性細胞が骨髄で88.6%および95.0%と高率にみとめられ, いずれも20日および8日と極めて短期間の経過で急性の出血死をとげた。従来報告でも症例の大半はすべて1ヶ月以内に死亡し, 寛解期に入るものは極めて稀のようである。

本症の最も特長とするところは, 全身の著明な出血傾向であるが, 2例の凝固能および線溶能の検査結果は下記の通りである。

- (1) 出血時間の著明な延長
- (2) 凝固時間の延長
- (3) 血小板の激減
- (4) プロトロンビン時間の延長, プロトロンビン消費量の低下
- (5) 部分トロンボプラスチン時間 (PTT) は正常~延長 (症例1), 正常 (症例2) およびシリコンPTTの短縮 (症例1)
- (6) 凝固因子の減少: 症例1 (V↓, 接触因子↓, フィブリノーゲン著減), 症例2 (VII↓)
- (7) クリオフィブリノーゲンの出現 (症例1)
- (8) 線溶系ではトロンビン時間, およびセリアルトロンビン時間の延長。

松岡¹⁾は, 13例の本症々例の凝固線溶系を詳細

第8表 前骨髓球性白血病の報告例（長谷川³¹⁾）

報告者	例数	頻度 ※	年 令	性	前骨髓球出現率		生存期間	赤沈 mm/h	出血傾向	低フィブリノ ーゲン血症	プラス ミン値	剖検時特 異 所 見
					末 梢	骨 髄						
Hillestad (1957)	3	6/24 25%	28~42 平均30	♂ 1 ♀ 2	52% 66% 52%	多数	12~23日	4~6 平均5	+	25~70mg/dl	測定した2 例で亢進	
*Bernard (1959)	20		15月~75 5~20に 多い	♂ 8 ♀ 12			1ヵ月以内6例 2~4月9例 4~6ヵ月3例 6ヵ月以上2例		+	2/20測定 1例25mg/dl 1例200mg/dl	11/18に亢 進	骨髓、諸臓器 に前骨髓球浸 潤、出血傾向
Gingold (1960)	1		19	♀	50%	多数	14日	12~25	+	(+)		出血傾向著明
*Bernard (1963)	25	34/97 68%	5~65 平均25才	♂ 12 ♀ 13	0~98% 平均33%	55~100% 平均83%	3~150日平均 16日		+	測定せる 10/11に(+)	測定せる 10/20亢進	骨髓病的細胞 の異常
Rosenard (1963)	17		13~63 平均36	♂ 9 ♀ 8	0~68% 平均18%	38~94%	3~112日 平均26日		+	全例(+) 44~170mg/dl	全例亢進せ ず	
Ghitis (1963)	1		10	♀	3~48%	93%	20日		+			出血傾向著明
*浅井ら (1963)	5	5/21 24%					平均2.2ヵ月		+			全例脳出血 骨髓リンパ節 緑色硝子様血 栓
Didisheim (1964)	2		65 29	♀ 0 ♂ 0	0~18.5% 0~2%	8.6~76% 3.4~70%	8ヵ月 447日	正常	+	36~187 17~268mg/dl	1/2に亢 進	出血傾向 浸潤細胞の異 常
*富田ら (1964)	1		32	♂	13.5~86% %	73%	3ヵ月		+	25~125mg/dl	亢進	脳出血
松木ら (1964)	4	4/63 62%	15~68	♂ 1 ♀ 3	26~73%	57~84%	7~28日 平均17日	2/4 正常 2/4 亢進	+	3/4に(+)	3/4亢進	血骨髓リンパ 節緑色硝子様 血栓 クッセル細胞 の貪食(白血病 細胞)

*1 重複する例もある

*2 学会報告抄ろく

*3 急性骨髓性白血病に対する比率

に検討し、凝固時間はほぼ正常であるが、出血時間はすべて著しく延長し、第Ⅱ因子は11例中2例、第Ⅴ因子は12例中7例、第Ⅶ因子は10例中4例、第Ⅷ因子は7例中5例、第Ⅹ因子は9例中3例、接触因子は3例全例に低下をみとめた。フィブリノーゲンは1例を除き200mg/dl以下で、5例は30mg/dl以下の著しい減少を認め、7例にクリオフィブリノーゲンをみとめた。一方線溶系ではユーグロブリン溶解時間は4例に短縮をみとめ、トロンプン時間とセリアルトロンプン時間は著しく延長する例が多く、また線溶によつて生ずるフィブリノーゲンまたはフィブリノーゲンの分解産物を免疫学的に検索する感作赤血球凝集阻止反応 hemagglutination inhibition titer (HIT) は検索した6例で強陽性を示したという。かかる所見は

凝固能亢進と線溶能亢進のあることを示す所見と考えられるが、われわれの結果もほぼ一致した所見と考えられた。

なほ本症の凝固、線溶系の動態は疾患の経過に伴つて両系ともに激しく変動し、凝固促進状態を示す時期、線溶亢進を示す時期、両者の併存する時期があり、凝固、線溶系ともに著変のない時期さえあるとされている⁵⁾。かかる強い出血性素因の発現の機序が目下追求されているが、一般には次の如く考えられている。

すなわち、骨髓に於ける白血病細胞の浸潤のため血小板は高度に減少し、加えて血管内凝固亢進のため多数の血小板が形成され、それに伴つてフィブリノーゲンを始め各凝固因子、血小板が消費されて減少する。一方二次的反應として、線溶能

が亢進し、これらが相伴つて著しい凝血障害を来しているものと推測されている¹⁾²⁾。

この間の関係を図示すると第1図の如くなる²⁾。

われわれの例でクリオフィブリノーゲンの出現、また症例1で多数の血小板形成のみられたことは上述の考え方を指示するものといえる。

しからば、血管内凝固亢進がどうゆう機序でおきるかということについては、Rosethal⁶⁾は、前骨髓球様細胞の崩壊によりトロンボプラスチン様物質が流血中に入り、血管内凝固をおこすのではないかと推定しているが、なお今後の解明がまたれる所である。

む す び

2例の前骨髓球性白血病のとくに出血性素因について報告した。

両例とも出血傾向が強く、受診後20日、および

8日で急性の出血死をとげた。

その著しい出血傾向の原因として、白血病細胞の骨髓内増殖による血小板の減少、それに加えて血管内凝固亢進とそれに伴う二次的線溶亢進が考えられた。

文 献

- 1) 松岡松三：出血性素因と血栓症，金原出版，東京，361，1969。
- 2) 神保長三：Defibrination Syndrome，1内科領域から，日本輸血学会雑誌，15：169，1968。
- 3) 長谷川弥人，ほか：急性前骨髓球性白血病，臨床血液，6：191，1965。
- 4) Hillestad, L.K.: Acute promyelocytic leukemia, Acta Med. Scand, 159: 189, 1957。
- 5) 松岡松三，ほか：急性前骨髓球性白血病の凝固線溶系の動態について，第8回プラスミン研究会報告書，1968。
- 6) Rosenthal, R.L.: Acute promyelocytic leukemia associated with hypofibrinogenemia, Blood, 21: 495, 1963。